

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XIV

Giugno 2011

numero 6

CASO CONTRIBUTIVO

Un caso di emofilia acquisita

Angela De Cunto¹, Pamela Pasquinelli², Chiara Biasioli³,
Vanessa Agostini³, Mauro Pocecco²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, IRCCS “Burlo
Garofolo”, Università di Trieste*

²*UO Pediatria; 3UO Medicina Trasfusionale, Ospedale “M.
Bufalini”, Cesena*

Indirizzo per corrispondenza: angela.decunto@libero.it

A case of acquired haemophilia

Key words: Acquired haemophilia, Paediatric age, Case report

Abstract

The case of a boy who presented with an isolated gross haematuria is reported. In the previous days he referred a muscular haematoma after a minimal trauma. Coagulation studies showed a prolonged activated partial thromboplastin time (90 sec), not corrected by incubating a sample of his blood with equal volumes of normal plasma (mixing study). A factor VIII level (FVIII) less than 1% was detected and a FVIII inhibitor of 2 Bethesda unit was dosed. Steroid treatment was started with prompt resolution of “acquired haemophilia”.

RIASSUNTO

Riportiamo il caso di un ragazzo presentatosi alla nostra attenzione per ematuria macroscopica isolata, esordita a breve distanza da un modesto trauma sportivo che aveva determinato la comparsa di un ematoma muscolare. Le prove di coagulazione hanno mostrato un prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) fino a 3 volte la norma, non corretto dallo studio di mixing con plasma di soggetto sano. Il dosaggio del fattore VIII ha documentato un importante deficit (residuo funzionale dell'1%) e si è riscontrata la presenza di un anticorpo inibente il FVIII. È stato avviato trattamento steroideo con rapida risoluzione del quadro di “emofilia acquisita”.

Parole chiave: Emofilia acquisita, età pediatrica, Case report

CASO CLINICO

F., maschio, 13 anni, si presenta alla nostra attenzione per una ematuria macroscopica isolata esordita il giorno precedente, a breve distanza da un modesto trauma sportivo che ha determinato la comparsa di un ematoma in sede pre-tibiale destra. Clinicamente presenta alcuni ematomi agli arti, non giustificati da un evidente trauma, oltre all'ematoma traumatico

segnalato. La storia remota e familiare è negativa per coagulopatie. L'esame urine documenta la presenza di globuli rossi con morfologia post-glomerulare. Gli elettroliti sierici e urinari, la creatinina, l'emocromo e gli indici di flogosi sono tutti nella norma, così come l'ecografia dei reni e delle vie urinarie all'ingresso. Le prove di coagulazione mostrano un prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) fino a 3 volte la norma. Lo studio di mixing con plasma di soggetto sano non corregge tale anomalia, ponendo il sospetto di un difetto di un fattore della coagulazione legato a un inibitore acquisito. Il fattore VIII risulta molto diminuito (residuo funzionale dell'1%) e viene effettuato il dosaggio dell'anticorpo inibente il FVIII, che risulta essere presente con un livello di 2 unità di Bethesda. Viene posta quindi diagnosi di emofilia acquisita e viene avviato trattamento steroideo, inizialmente endovena alla dose di 2 mg/kg, quindi per os. Durante il ricovero, il ragazzo presenta una colica renale monolaterale, con evidenza all'ecografia ripetuta in acuzie di idronefrosi omolaterale, in assenza di segni di franca litiasi. L'episodio si risolve dopo l'emissione di coagulo ematico; l'ecografia di controllo risulta nella norma. L'assenza di anemizzazione (Hb stabile ai controlli seriati, nel range di normalità) e la risoluzione spontanea dell'ematuria dopo l'avvio dello steroide ha indotto a non avviare un trattamento anti-emorragico specifico. Dopo dieci giorni di terapia, in rapporto alla normalizzazione dei livelli di FVIII, abbiamo iniziato a scalare lo steroide, fino a sospensione definitiva nell'arco di un mese. Non si sono verificate ricadute cliniche nei sei mesi successivi e il dosaggio del FVIII si è ripetutamente confermato nella norma. Al fine di escludere altre malattie autoimmuni associate, sono stati dosati i principali autoanticorpi (ANA, anti-DNA, antitransglutaminasi, antitireoglobulina e antitireoperossidasi), risultati tutti negativi.

DISCUSSIONE

Il deficit acquisito di fattore VIII è un disordine molto raro in età pediatrica¹. Clinicamente tale condizione può essere ipotizzata in presenza di sanguinamenti muco-cutanei, ematomi muscolari, ematuria in assenza di una storia personale precedente suggestiva di coagulopatia. Diversamente dall'emofilia congenita, gli ematomi sono rari^{1,2}. Sono possibili invece sanguinamenti acuti importanti, e in particolare emorragie cerebrali ed ematomi retro peritoneali. Nelle casistiche riportate in letteratura, più spesso riferite all'adulto, il 33% dei casi sono idiopatici, mentre gli altri casi possono essere associati ad altra patologia autoimmune o post-infettivi¹. Dal punto di vista laboratoristico, il sospetto diagnostico è dato dal riscontro di valori allungati di aPTT non corretti dallo studio di mixing con plasma da soggetto sano. Tale dato suggerisce che la carenza di uno dei fattori della coagulazione della via intrinseca (studiata dall'aPTT) sia determinata da un fattore inibente autoanticorpale presente nel sangue del

paziente anziché essere primitiva. La conferma viene dal dosaggio del fattore VIII e del suo inibitore, il cui titolo può essere misurato in unità Bethesda (una unità Bethesda viene definita come la quantità di inibitore in grado di inattivare il 50 % del FVIII presente nel pool normale di riferimento)^{1,2}. La terapia si basa sostanzialmente su due punti: 1. arrestare l'emorragia; 2. inibire la formazione di autoanticorpi contro il fattore VIII. Il trattamento antiemorragico prevede l'utilizzo di agenti che bypassano la via intrinseca, e in particolare il fattore VII ricombinante o il complesso protrombinico attivato, mentre l'utilizzo di concentrati di FVIII risulta poco utile soprattutto in presenza di elevati titoli anticorpali. Relativamente alla terapia immunosoppressiva, è riportato l'utilizzo in prima battuta dei corticosteroidi, da soli o insieme ad altri immunosoppressori (in particolare la ciclofosfamide), mentre di seconda scelta sono le immunoglobuline, la ciclosporina e anticorpi monoclonali quali il rituximab^{1,2}. L'outcome in età pediatrica nella maggior parte dei casi è favorevole (80% dei casi)¹.

Cosa insegna il caso

- Anche una ematuria macroscopica isolata post-glomerulare, specie se associata a ematomi, deve far pensare a un difetto della coagulazione.
- Un difetto dei fattori della coagulazione non è sempre necessariamente congenito e quindi va pensato anche in assenza di storia personale e/o familiare suggestiva di coagulopatia (come nel nostro caso).
- Si tratta di forme eccezionalmente rare, prevalentemente dell'adulto. In età pediatrica le forme primitive e autorisolutive sono più frequenti. Le forme secondarie (altra patologia autoimmune, disordini linfoproliferativi) sono più rare ma devono essere ricercate.
- Il difetto se particolarmente espresso sul piano clinico richiede necessariamente trattamento antiemorragico specifico, sempre con fattore VII ricombinante o complesso protrombinico attivato e mai con concentrati di FVIII.
- Contemporaneamente è imperativo un trattamento steroideo fino a esaurimento del processo autoimmune. L'associazione con un secondo immunosoppressore, quasi sempre indicata nell'adulto, in età pediatrica può essere rimandata a un secondo momento per la naturale tendenza all'autorisoluzione della malattia.

Bibliografia

- Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:606-11.
- Shetty S, Bhavne M, Ghosh K. Acquired hemophilia A: diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev* 2011;10:311-6.